Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Einphasentherapie in zwei verschiedenen Dosierungen in der hormonalen Ovulationshemmung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Walter Robert Geibel

Saarbrücken
1973

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg)

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN DER EINPHASENTHERAPIE IN ZWEI VERSCHIEDENEN DOSIERUNGEN IN DER HORMONALEN OVULATIONSHEMMUNG

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Walter Robert Geibel
geb. am 6.1.1946 in Heusweiler

1972

Dekan: Professor Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Professor Dr.med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Promotionsprüfung
am 15. 2. 1973

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Themastellung 3

II. Methodik 6
1. Strukturformel und Chemie der Präparate 6
2. Anwendungsmodus 8
3. Erfassung der Nebenwirkungen 9
4. Messung der Basaltemperatur 10
5. Vaginalzytologie 10

III. Untersuchungsgut 12

IV. Ergebnisse 15
1. Klinische Ergebnisse 15
A. Klinische Wirkungen 15
B. Nebenwirkungen 17
2. Experimentelle Ergebnisse 34
A. Basaltemperatur 34
B. Zytologische Ergebnisse 36

V. Diskussion der Ergebnisse 40

VI. Zusammenfassung 48

VII. Schrifttum 52

I. Einleitung und Themastellung

- Schon vor mehr als 1800 Jahren erkannte der in Rom praktizierende griechische Arzt SORANUS, daß es besser sei, die Empfängnis zu verhüten als abzutreiben. -

Dank den Fortschritten auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung sind wir heute in der Lage, nicht nur die Konzeption sicher und reversibel zu verhüten, sondern darüber hinaus auch bestimmte funktionelle und organische Erkrankungen der Frau zu behandeln (5).

Dazu stehen uns im wesentlichen die Einphasen- und die Zweiphasenmethode zur Verfügung. Weitere Methoden wie die Lutealsupplementation, die Verabreichung von Hormondepots und die Zervixblockade sind noch im Stadium der klinischen Prüfung und bedürfen der Sammlung weiterer wissenschaftlicher Erfahrungen.

Ferner sind als methodische Abarten Präparate zu erwähnen, wie die sogenannte "morning-after-pill", bei der es sich um Antimetaboliten handelt, die die Zygote zerstören oder aber durch bestimmte synthetische Östrogene die Nidation verhindern, und Präparate, die als "month-after-pill" bezeichnet werden und wahr-

scheinlich Enzymblocker enthalten, die die zur Erhaltung der Gravidität nötige Progesteronbildung stören.
Sowohl "morning-after-pill" als auch "month-after-pill" wirken als Abortiva und sind deswegen als solche abzulehnen.

Die Einphasen- sowie die Zweiphasenmethode dagegen hat sich bewährt und ist bei Beachtung der bekannten Kontraindikationen ohne Bedenken anwendbar.
Als Nachteile der Einphasenmethode werden von HALLER (4) eine mögliche Endometriumsatrophie bei Langzeitbehandlung und häufigere Gewichtszunahmen angegeben.
Nachteile der Zweiphasenmethode liegen in der durchschnittlich wesentlich höheren ovulationshemmenden Östrogendosis, dem höheren Pearl's Index, der unter anderem durch den Fortfall des Endometriumfaktors und der Zervixbarriere als zusätzliche konzeptionsverhütende Faktoren bedingt ist (4), und in der nach unseren Erfahrungen größeren Unverträglichkeit (5).
Unbesehen der Vorteile der Zweiphasenmethode bei den therapeutischen Indikationen empfiehlt sich zur optimalen Kontrazeption vor allem die Einphasenmethode.

Die vorliegende Arbeit soll über klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Einphasentherapie in zwei verschiedenen Dosierungen berichten.

Es kamen sowohl bei kontrazeptiven als auch bei therapeutischen Indikationen zwei verschieden dosierte Präparate zur Anwendung, wobei neben der klinischen Wirksamkeit insbesondere die allgemeinen Nebenwirkungen, die Auswirkungen auf den Zyklusverlauf, die Veränderungen der Basaltemperatur und die Beeinflussung des Vaginalepithels beobachtet, bewertet und verglichen wurden.

II. Methodik

1. Strukturformel und Chemie der Präparate

Zur hormonalen Ovulationshemmung finden derzeit hauptsächlich zwei Gestagengruppen Verwendung: Es sind die Derivate des 19-Nortestosterons und die des Progesteronmoleküls. Die Abbildung 1 veranschaulicht die Derivate des 19-Nortestosterons, die von besonderem Interesse sind.

Auf die Wiedergabe des Progesterons und seiner Derivate kann in diesem Zusammenhang verzichtet werden.

Als östrogen wirksame Substanzen haben vor allem die Derivate des Östradiols große Bedeutung erlangt.
Die Abbildung 2 zeigt die Strukturformel von Östradiol und seinen wichtigsten Abkömmlingen.

Die Prüfpräparate, die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kamen, waren wie folgt zusammengesetzt:
CC-1 enthielt pro Tablette 1,0 mg Norethisteron (= Norethynodrel) und 0,08 mg Mestranol und war in Dialpak's à 21 Tabletten verpackt.

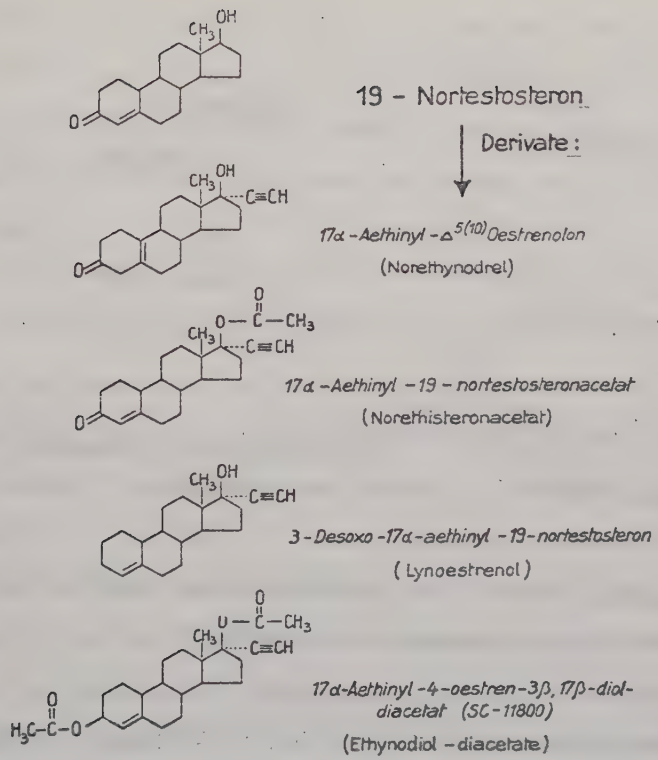
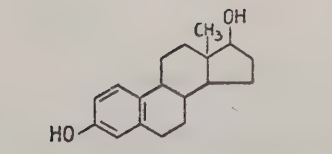
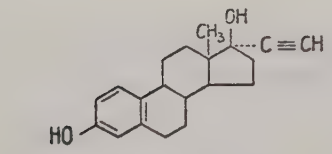


Abbildung 1: Strukturformel des 19-Nortestosterons und seiner in der hormonalen Ovulationshemmung gebräuchlichsten Derivate.

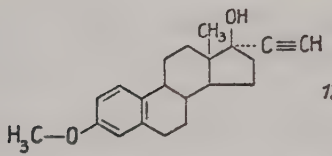


Oestradiol

Derivate :



17α-Aethinyloestradiol



17α-Aethinyloestradiol-3-methyläther
(Mestranol)

Abbildung 2: Strukturformel von Östradiol und seiner in der hormonalen Ovulationshemmung verwendeten Derivate.

Das zweite Prüfpräparat CC-2 enthielt pro Tablette die doppelte Menge Norethisteron (2,0 mg) und 25 % mehr Mestranol (0,1 mg). Es war in Durchdrückpackungen à 21 Tabletten abgepackt.

2. Anwendungsmodus

Die Behandlung mit beiden Präparaten begann am 5. Tag der Blutung. Es wurde 21 Tage lang abends täglich eine Tablette einge-

nommen. Nach dieser Therapie wurde eine Pause von 7 Tagen eingelegt und am 8. Tag erneut mit der Einnahme begonnen. Dieser Einnahmemodus, 3 Wochen Therapie - 1 Woche Pause, hat sich bewährt und führte zu einer erheblichen Verringerung der Einnahmefehler.

3. Erfassung der Nebenwirkungen

Bei der Beurteilung von pharmazeutischen Präparaten sind die klinische Wirksamkeit sowie die allgemeine Verträglichkeit wichtige Kriterien. Um diese möglichst lückenlos erarbeiten zu können, wurde für jede Frau unseres Untersuchungskollektivs bei Beginn der Hormontherapie ein Aufnahmeprotokoll, in der Folge jeweils ein monatliches Kontrollprotokoll und bei Beendigung der Behandlung ein Abschlußprotokoll auf eigens zu diesem Zweck entworfenen Formularen erstellt.

Das Aufnahmeprotokoll enthielt Angaben über den gynäkologischen Befund und die Beschwerden vor der Therapie, über die Indikation, das Alter und das Gewicht.

Im monatlichen Kontrollformular wurden die Regelmäßigkeit der Tabletteneinnahme, das Gewicht, die Regelblutung und eventuelle Zwischenblutungen oder Beschwerden während der Therapie ver-

merkt.

Im Abschlußprotokoll wurden der gynäkologische Befund bei Behandlungsende, die Behandlungsdauer und der Behandlungserfolg eingetragen.

Die Probandinnen wurden monatlich einbestellt, gewogen und an Hand der Vordrucke befragt, wobei wir jegliche Art von Suggestivfragen zu vermeiden suchten.

4. Messung der Basaltemperatur

Die Patientinnen wurden auf die regelmäßige und gewissenhafte Messung der Morgentemperatur hingewiesen. Die Messung sollte mit dem 1. Blutungstag des Zyklus begonnen werden und zwar jeden Morgen um die gleiche Zeit vor dem Aufstehen 5 Minuten rectal. Dabei sollte immer das gleiche Thermometer verwendet werden. Die Patientinnen erhielten eigene Vordrucke zum Eintragen der Meßwerte. Durch Verbinden der einzelnen Meßwerte ergab sich so die jeweilige Basaltemperaturkurve.

5. Vaginalzytologie

Zur Beurteilung der Veränderungen des Vaginalepithels führten wir an verschiedenen Behandlungstagen Smearentnahmen durch.

Mittels Wattestäbchen wurden aus dem hinteren, seitlichen Scheidengewölbe 2 Abstriche entnommen und auf 2 Objektträger ausgestrichen. Nach über zweistündiger Fixierung in einem 96%igen Alkohol-Äther-Gemisch zu gleichen Teilen wurden die Abstriche nach der Methode von PAPANICOLAOU gefärbt.

III. Untersuchungsgut

Die Untersuchungen mit CC-1 und CC-2 wurden bei einem Kollektiv von 151 Frauen mit 1093 behandelten Zyklen durchgeführt. Die Verteilung des Behandlungskollektivs wird in Tabelle I aufgezeigt.

Tabelle I: Behandlungskollektiv von CC-1 und CC-2.

Versuchspräparat	Anzahl der Frauen	Anzahl der Zyklen
C C - 1	63	482
C C - 2	88	611
insgesamt	151	1093

Der zahlenmäßige und prozentuale Anteil der Indikationen zur Behandlung ist aus Tabelle II ersichtlich. Dabei ist zu beachten, daß der prozentuale Anteil der Indikationen bei beiden Kollektiven etwa gleich hoch ist.

Sowohl im CC-1-Kollektiv als auch im CC-2-Kollektiv lag das Durchschnittsalter bei 31 Jahren.

Das Durchschnittsalter bei den einzelnen Indikationsgebieten er-

läutert die Tabelle III.

Tabelle II: Verteilung der Indikationen.

Indikation	CC-1	CC-2
Kontrazeption	53 (84,1 %)	70 (83,3 %)
Zyklusanomalie	7 (11,3 %)	12 (14,6 %)
Endometriose	1 (1,6 %)	-
Funktionelle Sterilität	1 (1,6 %)	2 (2,4 %)
Akne vulgaris	1 (1,6 %)	-

Tabelle III: Altersverteilung bei den einzelnen Indikationsgebieten.

Indikation	CC-1	CC-2
Kontrazeption	35 Jahre	32 Jahre
Zyklusanomalie	28 Jahre	30 Jahre
Endometriose	36 Jahre	-
Funktionelle Sterilität	31 Jahre	31 Jahre
Akne vulgaris	25 Jahre	-

Wie aus den Tabellen I bis III hervorgeht, hatten beide Behandlungskollektive eine etwa gleiche Zusammensetzung, was im Hinblick auf eine Gegenüberstellung der experimentellen Ergebnisse sehr wichtig ist.

IV. Ergebnisse

1. Klinische Ergebnisse

A. Klinische Wirkungen

Die Behandlung mit CC-1 und CC-2 erstreckte sich über einen Zeitraum bis zu 12 Monaten.

Die Therapiedauer in Zyklen, bezogen auf die Anzahl der Frauen, zeigt die Abbildung 3.

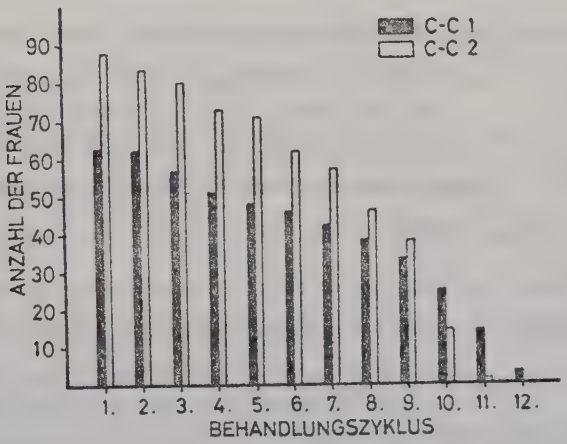


Abbildung 3: Dauer der Therapie.

In diesem Zeitraum wurde im CC-1-Kollektiv bei insgesamt 6 Frauen die Therapie abgesetzt. Das entspricht 9,5 % des Kollektivs.

Die Gründe waren:

In einem Fall eine unter der Therapie eingetretene Amenorrhoe;

in einem Fall eine Verstärkung einer schon bestehenden Varikosis und häufige Übelkeit;

in einem Fall eine Endometriose vom Typ der Adenomyosis sowie ein seröses Ovarialkystom (die Patientin wurde nach 9 Behandlungszyklen der Operation zugeführt);

in den übrigen drei Fällen war es unter der Behandlung mehrfach zu Spottings gekommen. Diese 3 Frauen wurden auf CC-2 umgestellt. Dabei ist beachtenswert, daß unter der weiteren Therapie keine Spottings mehr auftraten.

Die Behandlung mit CC-2 wurde bei insgesamt 2 Frauen abgesetzt, das entspricht 2,3 %, und zwar in beiden Fällen wegen stärkerer Übelkeit und Erbrechen.

Während der gesamten Behandlung war der Konzeptionsschutz in beiden Kollektiven vollkommen. Außer dem vorher erwähnten Fall mit Amenorrhoe trat bei allen Fällen von Zyklusanomalien und funktioneller Sterilität eine vollkommene Zyklusnormalisierung ein.

Bei einem Fall von Akne vulgaris kam es zu einer Besserung des Befundes, jedoch nicht zum völligen Verschwinden der Hauteffloreszenzen.

B. Nebenwirkungen

Zur Beurteilung eines Präparates ist nicht allein seine klinische Wirksamkeit von Bedeutung. Besonders bei den hormonalen Ovulationshemmern, die über Monate bis Jahre verabreicht werden, ist es wichtig, die auftretenden Nebenwirkungen zu kennen.
Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde deshalb zwischen den allgemeinen Nebenwirkungen und den Auswirkungen auf den Zyklusverlauf unterschieden.

a) Auswirkungen auf den Zyklusverlauf

Die Medikation mit CC-1 und CC-2 erfolgte in Form einer Zyklusstraffung auf 28 Tage (21-tägige Tabletteneinnahme + 7 behandlungs-

freie Tage).

Den Zeitpunkt des Auftretens der Entzugsblutung zeigt, vergleichbar für beide Kollektive, die Abbildung 4.

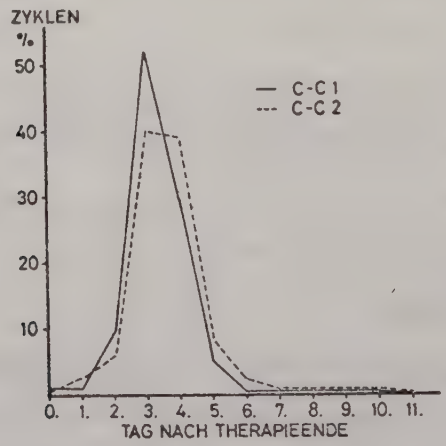


Abbildung 4: Zeitpunkt der Abbruchblutungen.

Auf der Abszisse sind die Tage nach der Medikation aufgetragen, wobei der nullte Tag den letzten Behandlungstag darstellt. Auf der Ordinate ist die Anzahl der Zyklen in Prozent angegeben.

Aus der Berechnung ergibt sich, daß die Abbruchblutungen bei dem Präparat CC-1 im Durchschnitt 3,37 Tage und bei dem Präparat CC-2 3,68 Tage nach der Behandlung beginnen.

Im Durchschnitt liegt die Abbruchblutung bei dem höher dosierten Präparat CC-2 also um 0,31 Tage später.

Die Dauer der Abbruchblutungen zeigt bei beiden Kollektiven nur einen sehr geringen Unterschied. In Abbildung 5 sind Blutungsdauer und Zyklen in einem Diagramm zusammengestellt. Dabei sind auf der Abszisse die Dauer der Blutung in Tagen und auf der Ordinate die Zyklen in Prozent angegeben.

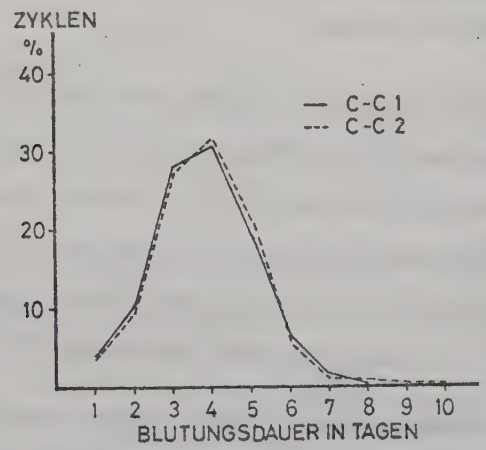


Abbildung 5: Dauer der Abbruchblutungen.

Rechnerisch ergibt sich für das CC-1-Kollektiv eine mittlere Blutungsdauer von 3,76 Tagen und für das CC-2 Kollektiv von 3,80 Tagen.

Ebenfalls von Interesse sind die Veränderungen im Zyklusverlauf. Darunter verstehen wir

1. unter der Behandlung auftretende geringe Schmierblutungen, die als Spottings bezeichnet werden;
2. Durchbruchsblutungen während der Behandlung;
3. verspätete Blutungen, d.h. Entzugsblutungen, die zwischen dem 7. und 14. Tag nach Medikationsende auftreten;
4. die "sekundäre Amenorrhoe", wobei als solche eine Entzugsblutung bezeichnet wird, die später als 14 Tage nach der Therapie eintritt.

Bei unserem CC-1-Kollektiv fanden sich, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, in 2,9 % Spottings, in 1 % Durchbruchsblutungen, in 0,8 % verspätete Blutungen und in 0,6 % eine Amenorrhoe. Bezogen auf die Anzahl der Frauen ergaben sich in 14,3 % Spottings, in 7,9 % Durchbruchsblutungen, in 4,8 % verspätete Blutungen, in 1,6 % eine "sekundäre Amenorrhoe".

Im CC-2-Kollektiv traten, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, in 2,6 % Spottings, in 1,3 % Durchbruchsblutungen, in 0,8 % verspätete Blutungen und in 0,2 % eine "sekundäre Amenorrhoe" auf. Auf die Anzahl der Frauen bezogen ergab sich in 10,2 % Spottings, in 5,7 % Durchbruchsblutungen, in 3,4 % verspätete Blutungen und in 1,1 % eine "sekundäre Amenorrhoe".

Zur Übersicht und zum Vergleich zeigen die Tabellen IV und V eine Gegenüberstellung der Zyklusveränderungen beider Kollektive.

Tabelle IV: Veränderungen im Zyklusverlauf in % der Zyklen.

	CC-1	CC-2
Spottings	14 (2,9 %)	16 (2,6 %)
Durchbruchsblutungen	5 (1,0 %)	8 (1,3 %)
verspätete Blutungen	4 (0,8 %)	5 (0,8 %)
"sekundäre Amenorrhoe"	3 (0,6 %)	1 (0,2 %)

Tabelle V: Veränderungen im Zyklusverlauf in % der Frauen.

	CC-1	CC-2
Spottings	9 (14,3 %)	9 (10,2 %)
Durchbruchsblutungen	5 (7,9 %)	6 (6,8 %)
verspätete Blutungen	3 (4,8 %)	3 (3,4 %)
"sekundäre Amenorrhoe"	1 (1,6 %)	1 (1,1 %)

Die Verteilung der Spottings und Durchbruchsblutungen im Behandlungszyklus demonstrieren die Säulendiagramme der Abbildungen 6 bis 9. Zur besseren Übersicht sind sie für die beiden Kollektive jeweils getrennt und untereinander angeordnet.

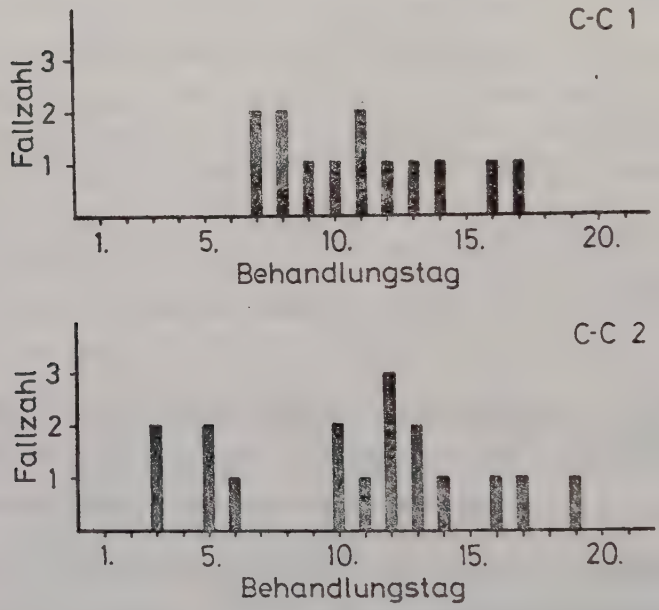


Abbildung 6 und 7: Verteilung der Spottings

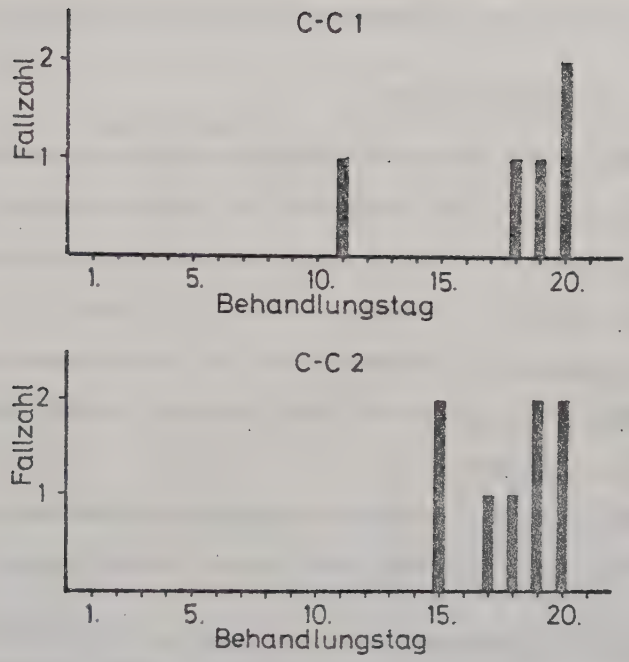


Abbildung 8 und 9: Verteilung der Durchbruchsblutungen.

Wie aus den Abbildungen 6 bis 9 zu ersehen ist, traten Durchbruchsblutungen bei beiden Kollektiven vorwiegend in der zweiten Zyklushälfte auf. Spottings waren beim CC-1-Kollektiv in dem Zeitraum zwischen dem 7. und 17. Behandlungstag zu finden. Beim CC-2-Kollektiv lagen die Spottings, die ersten 2 Behandlungstage ausgenommen, über den ganzen Zyklus verteilt, wobei

als Maximum die Zeit zwischen dem 10. und 14. Tag imponierte.

b) Allgemeine Nebenwirkungen

Wie bereits in dem Abschnitt METHODIK berichtet, wurden alle Probandinnen an Hand von Vordrucken über Beschwerden im letzten Monat vor der Therapie und jeweils monatlich über Beschwerden während der Therapie befragt.
Aus der Befragung über die Beschwerden im letzten Monat vor der Therapie ergab sich für die beiden Kollektive ein teilweise beachtlicher Unterschied.
Die Tabelle VI zeigt eine Gegenüberstellung der Kollektive hinsichtlich der Beschwerden im letzten Monat vor der Therapie.

Die Frequenz der Nebenwirkungen des CC-1- und CC-2-Kollektivs, die aus den monatlichen Kontrollprotokollen hervorging, wird durch die Tabellen VII und VIII veranschaulicht. Dabei sind in beiden Tabellen die Beschwerden in Prozent der Zyklen angegeben. Um einen Einblick in die Veränderung der Beschwerdefrequenz mit zunehmender Behandlungsdauer zu erhalten, wurden in Spalte 1 und 2 die Beschwerden in % der Anfangszyklen sowie die Beschwerden in % der weiteren Zyklen den Beschwerden in % aller Zyklen gegenübergestellt.

Tabelle VI: Beschwerden der Patientinnen im letzten Monat vor Einnahme der Tabletten in Prozent.

Art der Beschwerden	CC-1	CC-2
Übelkeit	13,2	13,3
Erbrechen	5,7	5,0
Unterleibsschmerzen	32,1	30,0
Dysmenorrhoe	30,0	30,0
Mastodynie	37,7	26,6
Ausfluß	60,4	51,6
Kopfschmerzen	56,6	50,0
Schwindelgefühl	30,2	15,0
Müdigkeit	54,7	15,0
Hitzewallungen	22,6	18,3
Schweißausbrüche	17,0	28,3
Nervosität	58,5	43,3
Depressionen	20,7	27,7
Beinsyndrom	28,3	25,0
Chloasma uterinum	7,5	0
Akne	18,8	6,6
Libidoabnahme	7,5	8,3
Libidozunahme	1,6	0

Tabelle VII: Beschwerden der Patientinnen während der Behandlung mit CC-1 in % der Zyklen.

Art der Beschwerden	Beschwerden der Patientinnen mit CC-1 in % der Anfangszyklen n = 81	der weiteren Zyklen n = 186	aller Zyklen n = 437
Übelkeit	21,0	15,1	17,5
Erbrechen	22,2	2,1	6,8
Unterleibsschmerzen	24,7	16,7	20,7
Dysmenorrhoe	43,2	25,8	29,2
Mastodynie	28,4	34,4	34,9
Ausfluß	54,3	52,2	54,2
Kopfschmerzen	42,9	30,1	38,6
Schwindelgefühl	28,4	10,8	15,0
Müdigkeit	27,2	11,3	18,9
Hitzewallungen	19,8	11,3	16,9
Schweißausbrüche	27,2	15,6	19,7
Nervosität	43,2	17,2	27,0
Depressionen	14,8	3,8	5,5
Beinsyndrom	18,5	25,3	28,0
Chloasma uterinum	2,5	5,4	7,8
Akne	3,6	2,7	2,9
Libidoabnahme	11,1	10,8	12,1
Libidozunahme	2,5	1,6	2,3

Tabelle VIII: Beschwerden der Patientinnen während der Behandlung mit CC-2 in % der Zyklen.

Art der Beschwerden	Beschwerden der Patientinnen mit CC-2 in % der Anfangszyklen n = 82	der weiteren Zyklen n = 222	aller Zyklen n = 471
Übelkeit	17,1	12,6	14,2
Erbrechen	10,4	3,4	6,8
Unterleibsschmerzen	26,8	9,0	14,4
Dysmenorrhoe	39,0	10,8	18,7
Mastodynie	29,9	21,6	24,2
Ausfluß	46,4	45,0	50,1
Kopfschmerzen	46,3	18,0	26,3
Schwindelgefühl	30,5	5,4	11,0
Müdigkeit	30,5	10,0	15,7
Hitzewallungen	19,5	12,6	15,3
Schweißausbrüche	25,6	15,7	20,6
Nervosität	48,8	14,4	24,0
Depressionen	13,4	3,2	7,2
Beinsyndrom	19,5	18,0	20,2
Chloasma uterinum	-	-	1,1
Akne	3,7	2,3	3,6
Libidoabnahme	9,8	9,4	10,8
Libidozunahme	2,4	0,5	0,6

Bei der Betrachtung der Tabellen VII und VIII zeigt sich im allgemeinen die Tendenz der Beschwerdeabnahme mit zunehmender Behandlungsdauer.

Die zum Teil höheren Prozentwerte der Spalte "Beschwerden in Prozent aller Zyklen" gegenüber der Spalte "Beschwerden in Prozent der weiteren Zyklen" dürfen dabei in den meisten Fällen nicht als eine Zunahme der Beschwerden aufgefaßt werden, sondern liegen deshalb höher, weil sie als Gesamtwerte die Anfangswerte mit enthalten.

Während Übelkeit und Erbrechen mit zunehmender Behandlungsdauer nur mäßig abnahmen, verringerten sich die auftretenden Unterleibsschmerzen und schmerzhaften Blutungen recht beachtlich, wobei dieser Effekt bei CC-2 etwa doppelt so groß als bei CC-1 war.

Das Spannen der Brüste, der Ausfluß und die Akne zeigten hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens keine wesentlichen Veränderungen.

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Nervosität und Depressionen werden mit zunehmender Behandlungsdauer bei beiden Kollektiven deutlich seltener.

Beschwerden im Sinne eines Beinsyndroms nahmen bei CC-1 erheblich und bei CC-2 leicht zu.

Als weiterer Beitrag zur Beurteilung der Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle IX die Beschwerden des letzten Zyklus vor der Einnahme der Tabletten mit denen während der gesamten Therapie verglichen.

Aus dieser Tabelle IX ist zu entnehmen, daß die Beschwerden Übelkeit und Erbrechen, Libidoabnahme und Chloasma uterinum leicht zunahmen. Beschwerden im Sinne eines Beinsyndroms, Mastodynien und Ausfluß traten während der Behandlung praktisch ebenso häufig wie vor der Behandlung auf.

Während Unterleibsschmerzen bei beiden Kollektiven abnahmen, verringerten sich die Dysmenorrhoen im wesentlichen nur bei CC-2.

Alle übrigen Beschwerden wurden von den Frauen während der Behandlung seltener angegeben als im letzten Zyklus davor.

Beachtlich verringerten sich bei CC-1 Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Nervosität, Depressionen und leichte Formen von Akne. Bei CC-2 waren es Kopfschmerzen, Nervosität und Depressionen.

Tabelle IX: Vergleich der im letzten Monat vor der Therapie angegebenen Beschwerden mit den Beschwerden im Behandlungszeitraum.

Beschwerden in %	CC-1 vor Therapie	CC-1 unter Therapie	CC-1 Vergleich +	CC-1 Vergleich -	CC-2 vor Therapie	CC-2 unter Therapie	CC-2 Vergleich +	CC-2 Vergleich -
Übelkeit	13,2	17,5	4,3		13,3	14,2	0,9	
Erbrechen	5,7	6,8	1,1		5,0	6,8	1,8	
Unterleibs-schmerzen	32,1	20,7		11,4	30,0	14,4		15,6
Dysmenorrhoe	30,0	29,2		0,8	30,0	18,7		11,3
Mastodynie	37,7	34,9		2,8	26,6	24,2		2,4
Ausfluß	60,4	54,2		6,2	51,6	50,1		1,5
Kopfschmerzen	56,6	38,6		18,0	50,0	26,3		23,7
Schwindelgefühl	30,2	15,0		15,2	15,0	11,0		4,0
Müdigkeit	54,7	18,9		35,8	15,0	15,7	0,7	
Hitzewallungen	22,6	16,9		5,7	18,3	15,3		3,0
Schweißausbrüche	17,0	19,7	2,7		28,3	20,6		7,7

Forts. Tabelle IX

Beschwerden in %	CC-1 vor Therapie	CC-1 unter Therapie	CC-1 Vergleich +	CC-1 Vergleich -	CC-2 vor Therapie	CC-2 unter Therapie	CC-2 Vergleich +	CC-2 Vergleich -
Nervosität	58,5	27,0		31,5	43,3	24,0		19,3
Depressionen	20,7	5,5		15,2	27,7	7,2		20,5
Beinsyndrom	28,3	28,0		3,3	25,0	20,2		4,8
Chloasma uterinum	7,5	7,8	0,3		-	1,1	1,1	
Akne	18,5	2,9		15,6	6,6	3,6		3,0
Libidoabnahme	7,5	12,1	4,6		8,3	10,8	2,5	
Libidozunahme	1,6	2,3	0,7		-	0,6	0,6	

Im Rahmen der allgemeinen Nebenwirkungen interèssierten uns auch die Gewichtsveränderungen. Wie die Tabelle X zeigt, fand sich im CC-1-Kollektiv bei 35,8 % der Frauen eine Gewichtszunahme, bei 32,1 % eine Gewichtsabnahme und ebenfalls bei 32,1 % keine Gewichtsveränderung.

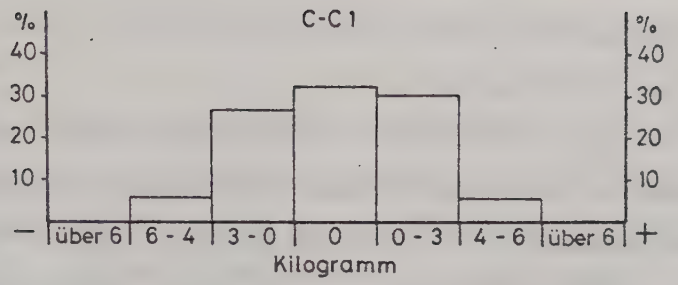
Im CC-2-Kollektiv trat bei 50,9 % der Frauen eine Gewichtszunahme, bei 27,1 % eine Gewichtsabnahme und bei 22,0 % keine Gewichtsveränderung auf.

Während also bei der Verabreichung von CC-1 keine Tendenz zu Ab- oder Zunahme des Gewichtes zu beobachten war, zeigte sich bei der Hälfte des CC-2-Kollektivs eine Gewichtszunahme.

Tabelle X: Gewichtsveränderungen in % der Frauen.

Präparat	Zunahme	Abnahme	keine Änderung
CC - 1	35,8 %	32,1 %	32,1 %
CC - 2	50,9 %	27,1 %	22,0 %

Eine Aufschlüsselung der Gewichtsveränderungen bezüglich ihrer Höhe geben die Abbildungen 10 und 11 wieder.



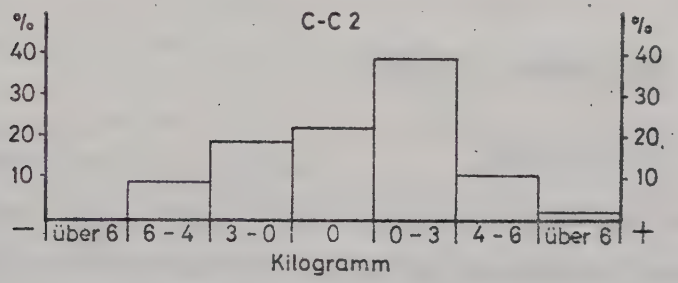


Abbildung 10 und 11: Höhe der Gewichtsveränderungen bei CC-1 und CC-2 in % der Frauen.

Es wird aus diesen Abbildungen deutlich, daß der größte Teil der Gewichtsveränderungen in dem Bereich zwischen 1 und 3 Kilogramm liegt.

Gewichtsabnahmen wurden bei CC-1 bis zu 5 kg und bei CC-2 bis zu 4 kg festgestellt.

Gewichtszunahmen wurden bei CC-1 bis zu 4 kg und bei CC-2 bis zu 7 kg beobachtet.

Das zeigt, daß bei dem höher dosierten Präparat CC-2 nicht nur prozentual mehr Gewichtszunahmen erfolgten, sondern diese Gewichtszunahmen zudem noch größer waren als bei dem niedriger dosierten Präparat.

2. Experimentelle Ergebnisse

A. Basaltemperatur

Die Behandlung mit Ovulationshemmern bewirkt in den meisten Fällen Veränderungen der Basaltemperatur, die von diagnostischer Bedeutung bezüglich des Zyklusgeschehens sind.

Während im unbehandelten Zyklus die Temperatur in der Regel nach der Ovulation in der zweiten Zyklushälfte auf Grund des thermogenetischen Effektes des Progesterons um 3/10 bis 6/10 Grad ansteigt und vor der Menstruation wieder abfällt, also biphasisch verläuft, werden im behandelten Zyklus mehrere Verlaufsformen beobachtet.

Zu diesen zählt einmal ein monophasisch-hypothermer Verlauf, bei dem die Basaltemperatur während des Zyklus unter 37 Grad

liegt und zum andern ein monophasisch-hyperthermer Verlauf, bei dem die Basaltemperatur im Zyklus über 37 Grad liegt. Weiterhin unterscheidet man eine verkürzte Hyperthermie, bei der die Temperatur schon frühzeitig wieder absinkt, eine allmähliche Hyperthermie, bei der ein langsamer, treppenförmiger Temperaturanstieg erfolgt und schließlich einen biphasischen Verlauf.
In der Tabelle XI sind die verschiedenen Temperaturverlaufsformen beider Kollektive zusammengestellt.

Tabelle XI: Verhalten der Basaltemperaturkurven unter der Behandlung mit CC-1 und CC-2.

Zahl der durchgemessenen Zyklen	407	488
1. monophasische Hypothermie	240 (58,9 %)	238 (48,8 %)
2. monophasische Hyperthermie	128 (31,3 %)	210 (43,0 %)
3. biphasischer Verlauf	17 (4,2 %)	13 (2,7 %)
4. verkürzte Hyperthermie	14 (3,4 %)	17 (3,5 %)
5. allmähliche Hyperthermie	8 (2,0 %)	10 (2,0 %)

Wie aus der Tabelle XI hervorgeht, fand sich bei CC-1 in 58,9 % der Fälle eine monophasische Hypothermie und bei CC-2 in nur 48,8 % ein monophasisch-hypothermer Verlauf.

Monophasisch-hypertherme Verlaufsformen waren bei CC-1 in 31,1 % und bei CC-2 in 43,0 % zu beobachten.
Diese Tatsache, daß unter der Behandlung mit dem höher dosierten Präparat CC-2 deutlich weniger hypotherme und mehr hypertherme Basaltemperaturverläufe vorkamen, weist darauf hin, daß dem Norethisteron oder Mestranol oder ihren Stoffwechselmetaboliten eine thermogenetische Wirkung zugerechnet werden muß.

Biphasische Verläufe traten bei CC-1 in 4,2 % und bei CC-2 in 2,7 % der Fälle auf.
Das läßt vermuten, daß es bei dem schwächer dosierten Präparat CC-1 wahrscheinlich etwas häufiger zu Durchbruchsovulationen kommt.
Verkürzte Hyperthermien und allmähliche Hyperthermien waren bei beiden Kollektiven relativ selten und prozentual praktisch gleich.

B. Zytologische Ergebnisse

Die Beschaffenheit des Vaginalepithels steht in direkter Beziehung zum jeweiligen Status der Geschlechtshormone oder sinngemäß wirksamer Substanzen, wie sie bei den synthetischen "Östrogenen" und "Gestagenen" vorliegen. Diagnostisch ist des-

halb der Vaginalausstrich bei der Beurteilung hormonaler Aktivitäten von großer Bedeutung.

Basierend auf den von SMOLKA und SOOST (10) beschriebenen Wirkungsbildern kamen bei beiden Untersuchungskollektiven insgesamt 155 Vaginalsmears zur Auswertung (69 Smears bei CC-1 und 86 Smears bei CC-2).

Dabei interessierten die Wirkungen im Sinne eines Östrogen-, Gestagen- und Androgeneffektes und zwar einmal bezüglich ihres Vorkommens überhaupt und zum andern hinsichtlich der Qualität ihrer Ausprägung.

Weiterhin wurden zyklusgerechte Vaginalsmears von nicht-zyklusgerechten und fraglichen Smearbildern unterschieden.

Eine Zusammenfassung dieser Auswertung geben die Tabellen XII und XIII. Dabei sind zum besseren Vergleich die Werte für CC-1 und CC-2 jeweils untereinander angeordnet und in Prozent angegeben.

Wie aus diesen Tabellen zu ersehen ist, war der Östrogeneffekt bei CC-1 und CC-2 etwa gleich häufig, jedoch bei dem schwächer dosierten Präparat CC-1 in stärkerer Ausprägung zu beobachten.

Gestageneffekte zeigten sich bei den Smears des CC-2-Kollektivs in wesentlich größerer Anzahl und in viel deutlicherer Ausprä-

Tabelle XII: Auswertung der Vaginalsmears beider Untersuchungskollektive.

		sehr gut	gut	mäßig	kein Effekt
Östrogeneffekt	CC-1	8,7 %	40,4 %	29,1 %	21,8 %
	CC-2	2,5 %	38,4 %	38,4 %	20,7 %
Gestageneffekt	CC-1	53,7 %	26,1 %	13,0 %	7,2 %
	CC-2	80,1 %	9,4 %	10,5 %	0
Androgeneffekt	CC-1	1,5 %	13,0 %	17,4 %	68,1 %
	CC-2	0	10,5 %	23,2 %	66,3 %

Tabelle XIII: Vergleich des zyklusgerechten Verhaltens der Vaginalsmears beider Untersuchungskollektive.

	zyklusgerecht	nicht zyklusgerecht	fraglich
bei CC - 1	73,9 %	21,8 %	4,3 %
bei CC - 2	78,0 %	18,5 %	3,5 %

gung als bei den Smears des CC-1-Kollektivs.

Androgene Effekte kamen bei den Smears beider Kollektive etwa gleich häufig und mit nur geringen Qualitätsunterschieden vor.

Die Tatsache, daß das Präparat mit der doppelten Norethisteron-dosis keine größere androgene Wirkung auf das Vaginalepithel besitzt, läßt vermuten, daß dem Norethisteron keine oder nur eine sehr geringe androgene Wirkung zukommt.

Bezüglich der Unterteilung in zyklusgerechte und nicht-zyklusgerechte Vaginalsmearbilder waren zwischen beiden Präparaten keine wesentlichen Unterschiede feststellbar.

V. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wird über klinisch-experimentelle Untersuchungen in der hormonalen Ovulationshemmung berichtet. Dabei wurden zwei Behandlungskollektiven Ovulationshemmer mit unterschiedlichen Dosierungen verabreicht. Das Präparat CC-1 enthielt 1 mg Norethisteron und 0,08 mg Mestranol pro Tablette und das Präparat CC-2 2 mg Norethisteron und 0,1 mg Mestranol. Der Einnahmemodus dieser Präparate bestand in 21 Einnahmetagen und 7 Tagen behandlungsfreier Zeit.
Zur Behandlung mit dem Präparat CC-1 kamen 63 Frauen in 482 Zyklen und mit dem Präparat CC-2 88 Frauen in 611 Zyklen.

In der folgenden Diskussion soll vor allem versucht werden, die unter gleichen Versuchsbedingungen und bei zwei verschieden dosierten Präparaten gewonnenen Ergebnisse bezüglich ihrer Wertigkeit und Bedeutung für die hormonale Ovulationshemmung im allgemeinen sowie die Dosierung im besonderen darzustellen.

Da teilweise beachtliche Unterschiede in der Methodik solcher Studien bestehen, wird in der vorliegenden Arbeit auf Vergleiche mit der diesbezüglichen Literatur wegen des fehlenden Aussagewertes

verzichtet.

Der Pearl's Index lag für die Präparate CC-1 und CC-2 bei 0, bezogen auf 1093 Zyklen, gegenüber einem Pearl's Index von 0,3, der 1970 von HEINEN für Einphasenpräparate bei 3.303 Zyklen errechnet wurde. Es konnte somit eine wirksame ovulationshemmende Potenz für beide Präparate sicher nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Zyklusgeschehens zeigte sich bei dem Präparat CC-2 eine gegenüber CC-1 um 0,31 Tage verlängerte Latenzzeit, d.h. die Zeit zwischen dem Ende der Therapie und dem Beginn der Regelblutung. Diese Verlängerung der Latenzzeit sowie die beschriebenen 3 Fälle mit Spottings unter der CC-1-Therapie, die nach Umsetzen auf CC-2 aufhörten, lassen vermuten, daß das Präparat CC-2 auf Grund seiner höheren Dosierung auf das Endometrium einen stärkeren "stabilisierenden" Effekt ausübt.

Die Blutungsdauer war für beide Kollektive nahezu gleich und betrug bei CC-1 im Durchschnitt 3,76 und bei CC-2 3,80 Tage. Dadurch wird dokumentiert, daß es auch bei dem höher dosierten Präparat bei Langzeitbehandlung nicht zu einer Abschwächung der Regelblutung kommt.

Beim Vergleich der Spottings und Durchbruchsblutungen zeigten sich bei beiden Kollektiven nur sehr geringe Unterschiede. Ins-

gesamt lagen die für Spottings und Durchbruchsblutungen ermittelten Werte noch unter den entsprechenden Werten, die für die Einphasentherapie ermittelt wurden (5).
Bei beiden Kollektiven waren Spottings, mit Ausnahme der ersten 2 Behandlungstage, über den ganzen Zyklus verteilt. Durchbruchsblutungen traten hauptsächlich in der zweiten Zyklushälfte auf. Verspätete Blutungen und sekundäre Amenorrhoen waren sehr selten zu beobachten.

Allgemeine Nebenwirkungen wurden, wie bereits im Abschnitt "Methodik" erwähnt, an Hand von Vordrucken erfaßt. Die Frauen wurden über die Beschwerden im letzten Monat vor der Therapie und jeweils monatlich über die weiteren Beschwerden befragt. Dabei ist zu bemerken, daß bei dieser gezielten Befragung die Probandinnen natürlich über mehr Beschwerden berichteten. Aus Beobachtungen geht ferner hervor, daß die Psyche der Patientin im Sinne von Erwartungsangst, Mißtrauen und gesteigerter Selbstbeobachtung als weiterer Faktor die Häufigkeit der Nebenwirkungen bestimmt (6). MATTHEWS (7) hält es zum Beispiel auch für naheliegend, daß viele der subjektiven Nebenwirkungen auch im unbehandelten Zyklus auftreten, jedoch wegen ihrer all-

zu gewöhnlichen Erscheinung vergessen werden. Außerdem hat er eine Reihe von Nebenwirkungen auch bei Placebogabe gefunden (7).

Bevor auf die Nebenwirkungen eingegangen werden kann, muß festgestellt werden, daß unsere beiden Behandlungskollektive einmal hinsichtlich des Alters, des Körpergewichtes und der Indikationen eine große Übereinstimmung aufwiesen, zum andern jedoch in der Häufigkeit der Beschwerden im letzten Monat vor der Therapie teilweise merklich differierten. Deshalb kann das Hauptgewicht der Bewertung der allgemeinen Nebenwirkungen nicht auf den Vergleich der absoluten Zahlen gelegt werden, sondern es müssen vielmehr unter Berücksichtigung der Beschwerden vor der Behandlung die Beschwerden der Anfangszyklen und die der weiteren Zyklen ein Bild der jeweiligen vergleichbaren "Beschwerdetendenz" ergeben.

So konnte bei den Beschwerden Übelkeit und Erbrechen sowohl bei CC-1 wie auch bei CC-2 zunächst eine Zunahme in den ersten Behandlungszyklen und unter der weiteren Behandlung wieder eine mäßige Abnahme beobachtet werden, die jedoch bei beiden Behandlungskollektiven nicht bis zu der Beschwerdefrequenz vor der Behandlung zurückging. Gegenüber den Beschwerden vor der

Behandlung hatten Übelkeit bei CC-1 in 4,3 % der Zyklen und Erbrechen in 1,1 % zugenommen, während bei CC-2 die Zunahme der Übelkeit nur 0,9 % und die von Erbrechen 1,8 % betrug. Die geringere Zunahme von Übelkeit und Erbrechen bei dem höher dosierten Präparat ist um so erstaunlicher, als man einem Präparat mit einer höheren Gestagendosierung stärkere Nebenwirkungen, wie sie z.B. in der Frühschwangerschaft auftreten, zurechnen würde.
Bei Verabreichung von Kombinationspräparaten geben aber auch BINKS (2), MEARS (8) und PULLEN (9) in vergleichenden Statistiken bei höherer Dosierung der Präparate (es handelt sich dabei jeweils um zwei Präparate mit 2,5 mg Norethinodrel und 0,1 mg Mestranol bzw. 5,0 mg Norethinodrel und 0,75 mg Mestranol) eine geringere Frequenz der Übelkeit an.

Unterleibsschmerzen und Dysmenorrhoen nahmen bei beiden Kollektiven mit zunehmender Behandlungsdauer ab und waren zudem auch geringer als im letzten Monat vor der Therapie. Dabei war bei CC-2 eine wesentlich stärkere Abnahme der Dysmenorrhoe zu beobachten als bei CC-1.

Mastodynien wurden in beiden Kollektiven sowohl vor der Therapie als auch während der Therapie unverändert häufig angegeben.

Das läßt vermuten, daß der Mechanismus, der zu diesen Beschwerden führt, durch keines der beiden Präparate beeinflußt wird.

Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Nervosität und Depressionen nahmen unter der Behandlung zum Teil beträchtlich ab. Schweißausbrüche wurden bei CC-1 während der Therapie etwas mehr angegeben als vorher, bei CC-2 nahmen sie leicht ab.

Beschwerden im Sinne eines Beinsyndroms waren bei CC-1 zunächst seltener, stiegen während der Therapie wieder etwas an, blieben jedoch noch etwas unter dem Ausgangswert. Bei dem höher dosierten Präparat CC-2 nahmen diese Beschwerden über die ganze Zeit hin leicht ab. Dieser Befund spricht nicht für eine thromboseförderndе Wirkung von Kontrazeptiva, wie sie gelegentlich aus retrospektiver Sicht diskutiert worden ist.

Pigmentierungen im Sinne eines Chloasma uterinum fanden wir zu Beginn der Behandlung beim CC-2-Kollektiv keine und beim CC-1-Kollektiv als Folge vorangegangener Schwangerschaften oder kontrazeptiver Therapie bei 7,5 % der Frauen.
Während der Behandlung war bei CC-1 eine Zunahme um 0,3 %

und bei CC-2 eine Zunahme um 1,1 % festgestellt worden, was die Ansicht stützt, daß sich bei höherer Dosierung von Gestagenen etwas häufiger ein Chloasma uterinum entwickelt.

Schließlich wurde bei beiden Kollektiven noch eine leichte Libidoabnahme festgestellt.

Die Gewichtsveränderungen waren sehr unterschiedlich. Bei CC-2 resultierte in 50,9 % eine Gewichtszunahme, während bei CC-1 weder eine deutliche Tendenz zu Gewichtsabnahmen noch zu Gewichtszunahmen bestand. Diese Gewichtszunahmen bei dem höher dosierten Präparat sowie die häufiger hyperthermen Basaltemperaturverläufe geben Anlaß zu der Annahme, daß dem Norethisteron, Mestranol oder ihren Metaboliten einerseits eine katabole Wirkung zukommt und andererseits zudem noch ein thermogenetischer Effekt, der darauf beruhen könnte, daß die zugeführten Östrogene das Plasmabindungsvermögen der Albumine für Thyroxin erhöhen (12) und außerdem auch ein erhöhtes proteingebundenes Jod unter der Behandlung resultiert (1, 13).

Vaginalzytologisch waren bei dem niedriger dosierten Präparat CC-1 deutlichere Östrogeneffekte zu beobachten. Bei dem Präparat CC-2 sah man eine Verminderung der Östrogeneffekte zu-

gunsten stärkerer Gestageneffekte. Androgeneffekte fanden sich bei CC-2 nicht häufiger als bei CC-1, was darauf schließen läßt, daß dem Norethisteron keine oder nur eine sehr geringe androgene Wirkung zukommt.

Zur Beurteilung der beiden Präparate kann abschließend gesagt werden, daß das Präparat CC-1 auf Grund der Tatsache, daß es eine ebenso gute kontrazeptive Wirkung wie CC-2 entfaltete, jedoch den Vorzug einer niedrigen Dosierung besitzt, keine Gewichtszunahmen bewirkt und deshalb besonders zur kontrazeptiven Behandlung indiziert ist.
Das Präparat CC-2 sollte dagegen wegen seiner größeren zyklusstabilisierenden Wirkung und seinem wesentlich günstigeren Einfluß auf die Dysmenorrhoe vor allem für therapeutische Indikationen zur Anwendung kommen.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über klinisch-experimentelle Untersuchungen mit den Einphasenpräparaten CC-1 à 1 mg Norethisteron und 0,08 mg Mestranol und CC-2 à 2 mg Norethisteron und 0,1 mg Mestranol berichtet. Der Einnahmemodus bestand in 21 Einnahmetagen und 7 behandlungsfreien Tagen. Die Untersuchungen wurden an einem Patientengut der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar von 151 Frauen in 1093 Zyklen durchgeführt (CC-1: 63 Frauen in 482 Zyklen; CC-2: 88 Frauen in 611 Zyklen).

Die Indikation war in über 80 % Kontrazeption, während der Rest sich auf therapeutische Indikationen verteilte.

Der kontrazeptive Schutz beider Präparate war vollkommen. Die klinische Wirksamkeit war bei CC-2 etwas besser als bei CC-1.

Der Zyklusverlauf ergab, daß bei der Behandlung mit CC-1 die Abbruchblutung durchschnittlich 3,37 Tage nach Behandlungsende erfolgte und 3,76 Tage dauerte. Unter der CC-2-Therapie trat die Abbruchblutung nach 3,68 Tagen, also etwas später, ein und dauerte im Durchschnitt 3,80 Tage.

Bezogen auf die Zyklen traten bei CC-1 Spottings in 2,9 %, bei CC-2 in 2,6 % und Durchbruchsblutungen bei CC-1 in 1 % und bei CC-2 in 1,3 % auf.

Verspätete Blutungen und sekundäre Amenorrhoen waren sehr selten.

Bei den allgemeinen Nebenwirkungen imponierte vor allem eine leichte Zunahme von Übelkeit und Erbrechen bei beiden Präparaten. Ausfluß und Mastodynie wurden schon zu Beginn der Behandlung sehr häufig angegeben und änderten sich unter der Behandlung praktisch nicht.

Dysmenorrhoische Beschwerden gingen bei CC-1 nur gering, bei CC-2 erheblich zurück.

Bei beiden Präparaten war eine leichte Libidoabnahme zu verzeichnen.

Bei allen sonstigen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Nervosität, Depressionen, Akne und Beinsyndrom waren gegenüber den Beschwerden vor der Behandlung rückläufige Tendenzen festzustellen. Die Zunahme von Pigmentierungen im Sinne eines Chloasma uterinum waren sehr gering und beim CC-2-Kollektiv etwas stärker ausgeprägt.

Gewichtsabnahmen und -zunahmen hielten sich bei CC-1 die Waage, wogegen bei CC-2 bei der Hälfte der Frauen eine Gewichtszunahme registriert wurde.

Die Basaltemperatur zeigte bei CC-1 in 58,9 % und bei CC-2 in 48,8 % eine monophasische Hypothermie. Eine monophasische Hyperthermie lag bei CC-1 in 31,3 % und bei CC-2 in 43,0 % vor. Biphasische Verläufe erfolgten bei CC-1 in 4,2 % und bei CC-2 in 2,7 %. Verkürzte Hyperthermien und allmähliche Hyperthermien waren selten.

In der Vaginalzytologie fand sich bei CC-1 ein besser ausgeprägter Östrogeneffekt als bei CC-2, wo der Gestageneffekt stärker dominierte. Der androgene Effekt kam bei beiden Kollektiven etwa gleich häufig vor. Zyklusgerechte Bilder zeigten bei CC-1 73,9 % und bei CC-2 78,0 % der Smears.

Abschließend kann gesagt werden, daß beide untersuchten Präparate eine gute klinische und kontrazeptive Wirksamkeit entfalteten und wenig Nebenwirkungen verursachten. Auf Grund des Vorzugs der niedrigeren Dosierung und einer nicht feststellbaren Tendenz zur Gewichtsabnahme oder -zunahme halten wir das Präparat CC-1 besonders zur kontrazeptiven Behandlung für geeignet.

Das Präparat CC-2 sollte dagegen wegen seiner besseren zyklusstabilisierenden Wirkung und seines günstigeren Einflusses auf die Dysmenorrhoe vor allem für therapeutische Indikationen zur Anwendung kommen.

VII. Schrifttum

1. ABRAMS, A.A.: Sequential oestrogen and progesterone therapy. Amer. J. Obstet. Gynec. 96: (1966) 1005-1010.

2. BINKS, R.P.; CAMBOURN, R.A.: Preliminary report of a clinical trial of oral norethinodrel for fertility control. Med. J. Ant. 49: (1962) 713-716.

3. DÖRING, G.K.: Empfängnisverhütung. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

4. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

5. HEINEN, G.: Neue Aspekte in der medikamentösen Antikonzeption. Prakt. Arzt 9: (1970) 786-794.

6. KUSCHINSKY, G.; LÜLLMANN, H.: Pharmakologie. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966.

7. MATHEWS, H.E.B.: Double blind trial of an oral contraceptive in the treatment of dysmenorrhoea. Excerpta Med. Int. Congr. Series 133: (1966) 1119.

8. MEARS, E.: Ovulation inhibitors: Large-scale clinical trials.
Int. J. Fertil. 9: (1964) 1-9.

9. PULLEN, D.: Convid-E as an oral contraceptive.
Brit. Med. J. 2: (1962) 1016-1019.

10. SMOLKA, H.; SOOST, H.-J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

11. STAEMMLER, H.J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie.
2. Auflage.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

12. UFER, J.: Der Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer.
Z. ärztl. Fortbild. 55: (1966) 962-977.

13. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Clinical aspects of oral gestagens.
Wld. H. Org. techn. Rep. Ser. 326: (1966).

Herrn Professor Dr.med. H. Limburg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg-Saar, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. G. Heinen für die Überlassung des Themas und seine Anleitung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Oberarzt Dr.med. M. Augustin möchte ich für seine Unterstützung bei der Auswertung der Vaginalsmears herzlich danken.

Lebenslauf

Am 6. Januar 1946 bin ich als Sohn des Bergmannes Walter Georg Geibel und seiner Ehefrau Anni, geb. Schwarz, in Heusweiler/Saar geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Heusweiler und daran anschliessend die Staatliche Oberrealschule in Saarbrücken, wo ich am 17. Februar 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1966 an der Universität des Saarlandes. Dort legte ich am 15. April 1969 die ärztliche Vorprüfung und am 22. Juni 1972 die ärztliche Prüfung ab.

Seit 1. September 1972 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Klinik des Caritas-Krankenhauses Rastpfuhl in Saarbrücken tätig.